



بررسی اثربخشی و ایمنی هیدراتاسیون تهاجمی با رینگر لاکتات به همراه ایندومتاسین رکتال برای پیشگیری از پانکراتیت حاد  
وهایپرآمیلازمی پس از ERCP در بیماران کاندید ERCP در سال ۱۳۹۵

## Evaluation of efficacy and safety of aggressive hydration with ringer lactate plus rectal indomethacin for preventing post-ERCP acute pancreatitis & hyperamylasemy in patients undergoing ERCP in ۲۰۱۶-۲۰۱۷



علوم پزشکی قزوین



منابع



اطلاعات تفصیلی



مجری و همکاران



صفحه نخست سامانه

چاپ صفحه

مجریان: علی باستانی

کلمات کلیدی: Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography(ERCP) /پانکراتیت حاد/هایپرآمیلازمی/



اطلاعات کلی طرح

|                 |  |
|-----------------|--|
| کد طرح          | ۱۴۰۰۲۰۶۳   |
| عنوان فارسی طرح | بررسی اثربخشی و ایمنی هیدراتاسیون تهاجمی با رینگر لاکتات به همراه ایندومتاسین رکتال برای پیشگیری از پانکراتیت حاد وهایپرآمیلازمی<br>پس از ERCP در بیماران کاندید ERCP در سال ۱۳۹۵  |
| عنوان لاتین طرح | Evaluation of efficacy and safety of aggressive hydration with ringer lactate plus rectal<br>indomethacin for preventing post-ERCP acute pancreatitis & hyperamylasemy in patients |

## undergoing ERCP in ۲۰۱۶-۲۰۱۷

|                   |  |
|-------------------|--|
| کلمات کلیدی       | Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography(ERCP) /پانکراتیت حاد/هیپرامیلازمی /   |
| نوع طرح           |  |
| نوع مطالعه        |  |
| مدت اجراء - روز   | ۸۵۴۱   |
| ضرورت انجام تحقیق | پانکراتیت حاد بدنبال Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) یکی از شایعترین و در عین حال خطرناک ترین عوارضی است که می تواند به دنبال ERCP های تشخیصی یا درمانی رخ داده و در موارد نادر حتی به مرگ بیمار منجر گردد. با توجه به آنچه که گفته شد، پیدا کردن راهکارهایی که بتواند در پیشگیری از PEP مؤثر باشد، ضروری به نظر می رسد، مطالعات جدیتر، امکان استفاده از هیدراتاسیون تهاجمی (aggressive hydration) به صورت پروفیلاکتیک را به عنوان راهکاری نوین، در دسترس و کم هزینه مورد بررسی قرار داده اند. پژوهشی که ما مدنظر داریم که به معنای تلفیق دو روش پیشگیری :استفاده از ایندومتاسین به همراه هیدراتاسیون تهاجمی است، تا به حال مشابهی نداشته است. و ویژگی مشترک هر دو استراتژی پیشگیرانه، در دسترس بودن، کم هزینه بودن، و کم خطر بودن نسبی آنان است. چنانچه نتایج این مطالعه نشان دهد که ترکیب ایندومتاسین با هیدراتاسیون تهاجمی می تواند احتمال بروز PEP را به طور قابل توجهی کاهش دهد، گامی مهم در جهت کاهش موربیدیته و مورتالیتته ناشی از این عارضه خطرناک در بیمارانی که کاندید ERCP هستند برداشته ایم. |
| هدف کلی           | بررسی اثربخشی و ایمنی هیدراتاسیون تهاجمی با رینگر لاکتات همراه ایندومتاسین رکتال برای پیشگیری از پانکراتیت حاد و هایپر امیلازمی پس از ERCP   |
| خلاصه روش کار     | این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی (Randomized Clinical Trial) است ، در دو گروه ،گروه کنترل شامل درمان استاندارد (سرم رینگر لاکتات ۱.۵ cc/kg طی ۸ ساعت +شیاف ایندومتاسین) و بازوی دیگر مداخله هیدراتاسیون تهاجمی (سرم رینگر لاکتات ۲۰cc/kg بولوس و ۳cc/kg طی ۸ ساعت+شیاف ایندومتاسین) انجام می شود  |



## اطلاعات مجری و همکاران

| نام و نام خانوادگی      | سمت در طرح        | نوع همکاری   | درجه تحصیلی | پست الکترونیک          |
|-------------------------|-------------------|--------------|-------------|------------------------|
| علی باستانی             | استاد راهنمای اول | استاد راهنما | فوق تخصص    | dr_a_bv۶@yahoo.com     |
| علی اکبر حاجی آقا محمدی | استاد مشاور       | استاد مشاور  | فوق تخصص    | ahmohammadi@qums.ac.ir |
| زهره یزدی               | مشاور آماری       | آنالیز آماری | تخصص        | yazdizohreh@yahoo.com  |



## اطلاعات تفصیلی

| عنوان   | متن   |
|---|---|
| چکیده طرح   | <p>پانکراتیت حاد بدنبال Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) یکی از شایعترین و در عین حال خطرناک ترین عوارضی است که می تواند به دنبال ERCP های تشخیصی یا درمانی رخ داده و در موارد نادر حتی به مرگ بیمار منجر گردد. با توجه به آنچه که گفته شد، پیدا کردن راهکارهایی که بتواند در پیشگیری از PEP مؤثر باشد، ضروری به نظر می رسد، مطالعات جدیدتر، امکان استفاده از هیدراتاسیون تهاجمی (aggressive hydration) به صورت پروفیلاکتیک را به عنوان راهکاری نوین، در دسترس و کم هزینه مورد بررسی قرار داده اند. پژوهشی که ما مدنظر داریم که به معنای تلفیق دو روش پیشگیری: استفاده از ایندومتاسین به همراه هیدراتاسیون تهاجمی است، تا به حال مشابهی نداشته است. و ویژگی مشترک هر دو استراتژی پیشگیرانه، در دسترس بودن، کم هزینه بودن، و کم خطر بودن نسبی آنان است. چنانچه نتایج این مطالعه نشان دهد که ترکیب ایندومتاسین با هیدراتاسیون تهاجمی می تواند احتمال بروز PEP را به طور قابل توجهی کاهش دهد، گامی مهم در جهت کاهش موربیدیت و مورتالیت ناشی از این عارضه خطرناک در بیمارانی که کاندید ERCP هستند برداشته ایم. این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی (Randomized Clinical Trial) است، در دو گروه، گروه کنترل شامل درمان استاندارد (سرم رینگر لاکتات ۱.۵ cc/kg طی ۸ ساعت +شیاف ایندومتاسین) و بازوی دیگر مداخله هیدراتاسیون تهاجمی (سرم رینگر لاکتات ۲۰ cc/kg بولوس و ۳ cc/kg طی ۸ ساعت +شیاف ایندومتاسین) انجام می شود</p> |
| پیشینه طرح  | <p>در این پژوهش در نظر داریم تا اثربخشی اضافه کردن هیدراتاسیون تهاجمی به کمپروفیلاکسی با شیاف ایندومتاسین را در بیماران کاندید ERCP در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور مورد ارزیابی قرار دهیم. ویژگی مشترک هر دو استراتژی پیشگیرانه، در دسترس بودن، کم هزینه بودن، و کم خطر بودن نسبی آنان است. چنانچه نتایج این مطالعه نشان دهد که ترکیب ایندومتاسین با هیدراتاسیون تهاجمی می تواند احتمال بروز PEP را به طور قابل توجهی کاهش دهد، گامی مهم در جهت کاهش موربیدیت و مورتالیت ناشی از این عارضه خطرناک در بیمارانی که کاندید ERCP هستند برداشته ایم.</p>  |
| فهرست کلی فصول                                    |   |
| هدف از اجرا                                       | <p>در این پژوهش در نظر داریم تا اثربخشی اضافه کردن هیدراتاسیون تهاجمی به کمپروفیلاکسی با شیاف ایندومتاسین را در بیماران کاندید ERCP در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور مورد ارزیابی قرار دهیم. ویژگی مشترک هر دو استراتژی پیشگیرانه، در دسترس بودن، کم هزینه بودن، و کم خطر بودن نسبی آنان است. چنانچه نتایج این مطالعه نشان دهد که ترکیب ایندومتاسین با هیدراتاسیون تهاجمی می تواند احتمال بروز PEP را به طور قابل توجهی کاهش دهد، گامی مهم در جهت کاهش موربیدیت و مورتالیت ناشی از این عارضه خطرناک در بیمارانی که کاندید ERCP هستند برداشته ایم.</p>  |
| فرضیات یا سوالات پژوهشی                           | <p>– مقایسه فراوانی پانکراتیت حاد پس از ERCP در دو بازوی مطالعه – مقایسه فراوانی هایپرآمیلازمی پس از ERCP در دو بازوی مطالعه – مقایسه فراوانی پانکراتیت شدید پس از ERCP در دو بازوی مطالعه – مقایسه عوارض جانبی (volume overload) بین دو بازوی مطالعه – مقایسه فراوانی مورتالیت در بین دو بازوی مطالعه</p>  |
| چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟ | <p>کلیه بیمارستان هایی که در آن ERCP انجام میشود</p>  |
| در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران             |   |
| کلید واژه های فارسی                               | <p>ERCP پانکراتیت حاد پانکراتیت حاد شدید هایپر آمیلازمی</p>   |

روش پژوهش و تکنیک‌های اجرایی

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی (Randomized Clinical Trial) است که به صورت parallel-group (دو بازوی موازی)، double-blind (دو سو کور) و single-center (انجام مطالعه در یک مرکز) طراحی می‌شود. معیار ورود به مطالعه تمامی زنان و مردان بالغ ۱۸ تا ۷۰ ساله هستند که اندیکاسیون انجام ERCP دارند. این اندیکاسیون‌ها شامل کولودوکولیتیزیس، leak از مجرای صفراوی و انسداد صفراوی هستند. بیمارانی که کالانژیت حاد یا سپسیس دارند در مطالعه قرار نمی‌گیرند، چرا درمان آنها نیازمند دادن مایعات وریدی فراوان است و با پروتوکل مطالعه تداخل دارد. حداکثر سن نیز ۷۰ سال در نظر گرفته شده است چرا که در بالاتر از این سن احتمال نارسایی قلبی یا کلیوی تشخیص داده نشده بالاست و همین امر ریسک بروز عارضه volume overload را بدنبال هیدراتاسیون تهاجمی به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد. معیارهای خروج از مطالعه به شرح زیر است: - ابتلا به پانکراتیت حاد در مدت ۴ هفته پیش از انجام ERCP - سابقه ابتلا به پانکراتیت مزمن - سابقه اسفنجکتروتومی قلبی - بیمارانی که نارسایی قلبی دارند؛ که نارسایی قلبی به صورت مرحله II یا بالاتر در مقیاس NYHA (New York Heart Association) تعریف می‌شود - نارسایی کلیوی دارند؛ که نارسایی کلیوی به صورت کلیانس کراتینین کمتر از ۴۰ میلی لیتر در دقیقه تعریف می‌شود - سیروز کبدی - هایپوکسمی؛ که به صورت اشباع اکسیژن شریانی کمتر از ۹۰٪ در هوای اتاق تعریف می‌شود. - شواهد تصویربرداری یا بالینی مبنی بر ادم ریوی (سمع رال، تجمع مایع در گرافی قفسه سینه یا سی تی اسکن) - اختلالات الکترولیتی؛ که به صورت سدیم کمتر از ۱۳۰ میلی اکوی والان بر لیتر یا سدیم بیشتر از ۱۵۰ میلی اکوی والان بر لیتر تعریف می‌شود - بارداری - عدم رضایت بیمار بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه را داشته و در عین حال پس از بررسی اولیه مشخص می‌شود که هیچ یک از معیارهای خروج را ندارند به صورت تصادفی در یکی از دو بازوی مطالعه که شامل بازوی مداخله و کنترل است وارد می‌شوند. تصادفی سازی با استفاده از بلوک‌های چهارتایی صورت می‌گیرد. مداخله در گروه کنترل شامل درمان استاندارد است: هیدراتاسیون با سرم رینگر لاکتات با سرعت ۱.۵ cc/kg/h در طول ERCP و هشت ساعت پس از آن + شیاف ایندومتاسین ۱۰۰ میلی گرم بلافاصله پیش از ERCP. در بازوی دیگر مداخله هیدراتاسیون تهاجمی به این صورت انجام می‌شود: هیدراتاسیون با سرم رینگر لاکتات با سرعت ۳ cc/kg/h در طول ERCP و هشت ساعت پس از آن + شیاف ایندومتاسین ۱۰۰ میلی گرم بلافاصله پیش از ERCP. به علاوه بیمارانی این بازوی مطالعه یک بولوس ۲۰ cc/kg پس از ERCP در مدت یک ساعت در اتاق ریکاوری و پیش از انتقال به بخش دریافت می‌کنند. مطالعه به صورت دوسو کور انجام می‌شود. کورسازی برای بیمارانی که این صورت است که اگر چه در هنگام اخذ رضایت نامه کلیات و اهداف مطالعه برای بیمار شرح داده می‌شود، اما جزئیات مداخله برای هر گروه شرح داده نشده و بیمار از اینکه به کدام بازوی مطالعه وارد شده است اطلاعی نخواهد داشت. کورسازی پزشک مسئول بیمار به این صورت است که بلوک‌های تصادفی سازی در اختیار پرسنل پرستاری آموزش دیده قرار می‌گیرد و تزریق سرم توسط آنها انجام می‌شود. قسمت بالای سرم که می‌تواند نشان دهنده سرعت دریافت سرم باشد، توسط چسب ماسکه می‌شود. تزریق بولوس نیز برای بیمارانی که گروه مداخله در اتاق ریکاوری که پزشک حضور ندارد انجام می‌شود. بررسی‌های پس از ERCP در فواصل ۴، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از ERCP انجام می‌شود. این بررسی‌ها شامل نمونه خون برای بررسی آمیلاز سرم، معاینه بیمار به لحاظ وجود درد شکم و نیز بررسی شواهد volume overload است (سمع ریه برای بررسی رال، ادم محیطی در اندام‌های فوقانی و تحتانی، تنگی نفس، افت اشباع اکسیژن شریانی). در صورتی که بیمار در هر ساعتی خارج از این ساعات به طور ناگهانی دچار عارضه شود، بلافاصله پرسنل پرستاری پزشک را مطلع کرده و ویزیت صورت می‌گیرد. چنانچه شواهدی دال بر پانکراتیت رؤیت نشود، بیمار پس از ۲۴ ساعت ترخیص می‌شود. در صورت بروز پانکراتیت، بستری ادامه یافته و درمان پانکراتیت حاد طبق پروتوکل استاندارد آغاز می‌شود. پیامد اصلی مطالعه شامل بروز پانکراتیت حاد است که به صورت زیر تعریف می‌شود: : رخداد درد شکم پس از انجام ERCP (یا تشدید درد در بیماری که از پیش درد شکم داشته است) با الگوی منطبق بر پانکراتیت (درد تپیک ناشی از پانکراتیت معمولاً در ناحیه اپیگاستر احساس شده و به پشت تیر می‌کشد)، در حضور افزایش آمیلاز بیش از سه برابر حداکثر مقدار نرمال، ۲۴ ساعت یا بیشتر پس از ERCP. پیامدهای فرعی شامل (۱) هایپرآمیلازمی بدون رخداد پانکراتیت ۲۴ ساعت پس از

ERCP؛ (۲) شدت پانکراتیت؛ (۳) شواهد volume overload؛ (۴) مورتالیتته. هایپرآمیلازمی به صورت آمیلاز بیش از ۳۰۰ واحد بر لیتر تعریف می شود. شدت پانکراتیت به این صورت تعریف می شود: پانکراتیت خفیف نیازمند بستری یک تا سه روز در بیمارستان؛ پانکراتیت متوسط تا شدید نیازمند ۴ تا ۱۰ روز بستری در بیمارستان؛ و پانکراتیت شدید نیازمند بستری بیش از ۱۰ روز در بیمارستان. اطلاعات بیماران از پرونده پزشکی ایشان استخراج شده و در نرم افزار SPSS ثبت می شود. فراوانی پانکراتیت، شدت پانکراتیت، volume overload، هایپرآمیلازمی و مورتالیتته بین دو گروه با آزمون کای دو مقایسه می شود.

پانکراتیت حاد بدنبال ERCP (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography) یکی از شایعترین و در عین حال خطرناک ترین عوارضی است که می تواند به دنبال ERCP های تشخیصی یا درمانی رخ داده و در موارد نادر حتی به مرگ بیمار منجر گردد (۱). نرخ بروز این عارضه در مطالعات مختلف انجام شده بسیار متفاوت است و ارقام از ۱٪ تا ۴۰٪ گزارش شده اند (۲). علیرغم این واریانس گسترده، بر اساس مطالعات توصیفی و آینده نگری که نرخ بروز پانکراتیت پس از ERCP را بررسی کرده اند فراوانی عارضه به طور متوسط ۵-۷ درصد برآورد می شود (۲). در یک مطالعه مروری سیستماتیک اخیر که شامل ۱۰۸ کارآزمایی بالینی مشتمل بر ۱۳۲۹۶ بیمار که تحت ERCP تشخیصی یا درمانی قرار گرفته اند بود، فراوانی پانکراتیت حاد پس از ERCP در مجموع ۹.۷٪ و میزان مرگ و میر ناشی از آن در کل نمونه ۰.۷٪ گزارش شد (۳). علاوه بر موربیدیتته و مورتالیتته قابل توجه، این عارضه بار مالی قابل توجهی را بر سیستم خدمات سلامت وارد می کند بر این اساس در این پژوهش در نظر داریم تا اثربخشی اضافه کردن هیدراتاسیون تهاجمی به کمپروپوفیلاکسی با شیاف ایندومتاسین را در بیماران کاندید ERCP در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور مورد ارزیابی قرار دهیم. ویژگی مشترک هر دو استراتژی پیشگیرانه، در دسترس بودن، کم هزینه بودن، و کم خطر بودن نسبی آنان است. چنانچه نتایج این مطالعه نشان دهد که ترکیب ایندومتاسین با هیدراتاسیون تهاجمی می تواند احتمال بروز PEP را به طور قابل توجهی کاهش دهد، گامی مهم در جهت کاهش موربیدیتته و مورتالیتته ناشی از این عارضه خطرناک در بیمارانی که کاندید ERCP هستند برداشته ایم.

دلایل ضرورت و توجیه انجام کار

ERCP پانکراتیت حاد هایپرآمیلازمی

کلید واژه های فارسی بازنگری شده

Shaygan-nejad A, Masjedizadeh AR, Ghavidel A, Ghofazadeh M, Khoshbaten M. Aggressive hydration with Lactated Ringer's solution as the prophylactic intervention for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A randomized controlled double-blind clinical trial. Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences. ۲۰۱۵؛۲۰(۹):۸۳۸

فهرست منابع و مراجع علمی داخلی

Feurer ME, Adler DG. Post-ERCP pancreatitis: review of current preventive strategies. Current opinion in gastroenterology. ۲۰۱۲؛۲۸(۳):۲۸۰-۶. ۲. Rustagi T, Jamidar PA. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)-related adverse events: post-ERCP pancreatitis. Gastrointestinal endoscopy clinics of North America. ۲۰۱۵؛۲۵(۱):۱۰۷-۲۱. ۳. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. Gastrointestinal endoscopy. ۲۰۱۵؛۸۱(۱):۱۴۳-۹. e۹. ۴. Kubiliun NM, Elmunzer BJ. Preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gastrointestinal endoscopy clinics of North America. ۲۰۱۳؛۲۳(۴):۷۶۹-۸۶. ۵. Freeman ML. Complications of endoscopic

فهرست منابع و مراجع علمی خارجی

retrograde cholangiopancreatography: avoidance and management. Gastrointestinal endoscopy clinics of North America. ۲۰۱۲;۲۲(۳):۵۶۷-۸۶. ۶. Cotton P, Lehman G, Vennes J, Geenen J, Russell R, Meyers W, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointestinal endoscopy. ۱۹۹۱;۳۷(۳):۳۸۳-۹۳. ۷. Freeman ML. Adverse outcomes of ERCP. Gastrointestinal endoscopy. ۲۰۰۲;۵۶(۶):S۲۷۳-S۲۸۲. ۸. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. The American journal of gastroenterology. ۲۰۰۱;۹۶(۲):۴۱۷-۲۳. ۹. Cheng C-L, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. The American journal of gastroenterology. ۲۰۰۶;۱۰۱(۱):۱۳۹-۴۷. ۱۰. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. Gastrointestinal endoscopy. ۲۰۰۱;۵۴(۴):۴۲۵-۳۴. ۱۱. Banerjee N, Hilden K, Baron TH, Adler DG. Endoscopic biliary sphincterotomy is not required for transpapillary SEMS placement for biliary obstruction. Digestive diseases and sciences. ۲۰۱۱;۵۶(۲):۵۹۱-۵. ۱۲. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. Gastrointestinal endoscopy. ۱۹۹۸;۴۸(۱):۱-۱۰. ۱۳. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. Clinical endoscopy. ۲۰۱۲;۴۵(۳):۳۰۵-۱۲. ۱۴. DiSario JA, Freeman ML, Bjorkman DJ, MacMathuna P, Petersen BT, Jaffe PE, et al. Endoscopic balloon dilation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones. Gastroenterology. ۲۰۰۴;۱۲۷(۵):۱۲۹۱-۹. ۱۵. Kapral C, Duller C, Wewalka F, Kerstan E, Vogel W, Schreiber F. Case volume and outcome of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a nationwide Austrian benchmarking project. Endoscopy. ۲۰۰۸;۴۰(۸):۶۲۵-۳۰. ۱۶. Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis G. Guide wire-assisted cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Endoscopy. ۲۰۱۳;۴۵(۸):۶۰۵-۱۸. ۱۷. Choudhary A, Winn J, Siddique S, Arif M, Arif Z, Hammoud GM, et al. Effect of precut sphincterotomy on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. ۲۰۱۴;۲۰(۱۴):۴۰۹۳-۱۰۱. ۱۸. Cennamo V, Fuccio L, Zagari R, Eusebi L, Ceroni L, Laterza L, et al. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials. Endoscopy.

۲۰۱۰;۴۲(۵):۳۸۱-۸. ۱۹. Singh P, Das A, Isenberg G, Wong RCK, Sivak Jr MV, Agrawal D, et al. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials. *Gastrointestinal Endoscopy*. ۲۰۰۴ ۱۰//;۶۰(۴):۵۴۴-۵۰. ۲۰. Fazel A, Quadri A, Catalano MF, Meyerson SM, Geenen JE. Does a pancreatic duct stent prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized study. *Gastrointestinal Endoscopy*. ۲۰۰۳ ۳//;۵۷(۳):۲۹۱-۴. ۲۱. Yuhara H, Ogawa M, Kawaguchi Y, Igarashi M, Shimosegawa T, Mine T. Pharmacologic prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: protease inhibitors and NSAIDs in a meta-analysis. *Journal of gastroenterology*. ۲۰۱۴;۴۹(۳):۳۸۸-۹۹. ۲۲. Omata F, Deshpande G, Tokuda Y, Takahashi O, Ohde S, Carr-Locke DL, et al. Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *Journal of gastroenterology*. ۲۰۱۰;۴۵(۸):۸۸۵-۹۵. ۲۳. Prat F, Amaris J, Ducot B, Bocquentin M, Fritsch J, Choury AD, et al. Nifedipine for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective, double-blind randomized study. *Gastrointestinal endoscopy*. ۲۰۰۲;۵۶(۲):۲۰۲-۸. ۲۴. Oh H-C, Cheon YK, Cho YD, Do JH. Use of udenafil is not associated with a reduction in post-ERCP pancreatitis: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastrointestinal endoscopy*. ۲۰۱۱;۷۴(۳):۵۵۶-۶۲. ۲۵. Nøjgaard C, Hornum M, Elkjaer M, Hjalmarsson C, Heyries L, Hauge T, et al. Does glyceryl nitrate prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Gastrointestinal endoscopy*. ۲۰۰۹;۶۹(۶):e۳۱-e۷. ۲۶. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. ۲۰۱۲;۳۶۶(۱۵):۱۴۱۴-۲۲. ۲۷. Bai Y, Gao J, Shi X, Zou D, Li Z. Prophylactic corticosteroids do not prevent post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology*. ۲۰۰۸;۸(۴-۵):۵۰۴-۹. ۲۸. Zheng M, Chen Y, Bai J, Xin Y, Pan X, Zhao L. Meta-analysis of prophylactic allopurinol use in post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas*. ۲۰۰۸;۳۷(۳):۲۴۷-۵۳. ۲۹. Li S, Cao G, Chen X, Wu T. Low-dose heparin in the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. ۲۰۱۲;۲۴(۵):۴۷۷-۸۱. ۳۰. Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, Beltsis A, Mimidis K, Zavos C. Intravenous N-acetylcysteine does not prevent post-ERCP pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy*. ۲۰۰۵;۶۲(۱):۱۰۵-۱۱. ۳۱. Rätty S, Sand J, Pulkkinen M, Matikainen M, Nordback I. Post-ERCP pancreatitis: reduction by routine antibiotics. *Journal of gastrointestinal*

surgery. ۲۰۰۱;۵(۴):۳۳۹-۴۵. ۳۲. Elmunzer BJ, Higgins PD, Saini SD, Scheiman JM, Parker RA, Chak A, et al. Does rectal indomethacin eliminate the need for prophylactic pancreatic stent placement in patients undergoing high-risk ERCP? Post hoc efficacy and cost-benefit analyses using prospective clinical trial data. The American journal of gastroenterology. ۲۰۱۳;۱۰۸(۳):۴۱۰-۵. ۳۳. Elmunzer BJ, Waljee AK. Can rectal NSAIDs replace prophylactic pancreatic stent placement for the prevention of post-ERCP pancreatitis? Gastroenterology. ۲۰۱۴;۱۴۶(۱):۳۱۳-۵. ۳۴. Ding X, Chen M, Huang S, Zhang S, Zou X. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. Gastrointestinal endoscopy. ۲۰۱۲;۷۶(۶):۱۱۵۲-۹. ۳۵. Zhang K, Zhang D, Jiao X, Dong C. Effect of phospholipase A<sub>2</sub> silencing on acute experimental pancreatitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. ۲۰۱۳;۱۷(۲۴):۳۲۷۹-۸۴. ۳۶. Kusterer K, Enghofer M, Zendler S, Blochle C, Usadel KH. Microcirculatory changes in sodium taurocholate-induced pancreatitis in rats. American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology. ۱۹۹۱ ۱۹۹۱-۰۲-۰۱ ۰۰:۰۰۰۰;۲۶۰(۲):G۳۴۶-G۵۱. ۳۷. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated Serum Creatinine as a Marker of Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol. ۰۰۰۰ //print;۱۰۴(۱):۱۶۴-۷۰. ۳۸. Strate T, Mann O, Kleinhans H, Rusani S, Schneider C, Yekebas E, et al. Microcirculatory function and tissue damage is improved after therapeutic injection of bovine hemoglobin in severe acute rodent pancreatitis. Pancreas. ۲۰۰۵;۳۰(۳):۲۵۴-۹. ۳۹. Buxbaum J, Yan A, Yeh K, Lane C, Nguyen N, Laine L. Aggressive hydration with lactated ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Clinical Gastroenterology and Hepatology. ۲۰۱۴;۱۲(۲):۳۰۳-۷. e۱. ۴۰. Shaygan-nejad A, Masjedizadeh AR, Ghavidel A, Ghojatzadeh M, Khoshbaten M. Aggressive hydration with Lactated Ringer's solution as the prophylactic intervention for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A randomized controlled double-blind clinical trial. Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences. ۲۰۱۵;۲۰(۹):۸۳۸. ۴۱. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. ۲۰۱۱;۹(۸):۷۱۰-۷. e۱. ۴۲. Kellum JA. Saline-induced hyperchloremic metabolic acidosis. Critical care medicine. ۲۰۰۲;۳۰(۱):۲۵۹-۶۱. ۴۳. Kellum JA, Song M, Li J. Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW ۲۶۴.۷ cells. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. ۲۰۰۴;۲۸۶(۴):R۶۸۶-R۹۲.



۴۴. Seyama Y, Otani T, Matsukura A, Makuuchi M. The pH modulator chloroquine blocks trypsinogen activation peptide generation in cerulein-induced pancreatitis. *Pancreas*. ۲۰۰۳;۲۶(۱):۱۵-۷. ۴۵. Choi JH. A Prospective Trial of Aggressive Hydration Strategy to Reduce Post-ERCP Pancreatitis ۲۰۱۴ [cited ۲۰۱۶ April, ۱۷]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT۰۲۳۰۸۸۹۱?term=aggressive+hydration+pancreatitis+prevention&rank=۱>

| خلاصه نتیجه اجرای طرح   |  |
|---|--|
| سابقه علمی طرح و پژوهش‌های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران | <p>در حال حاضر تنها دو مطالعه چاپ شده در این خصوص وجود دارد که یکی از آنها مربوط به مرکزی در دانشگاه ییل در ایالات متحده امریکاست و دیگری در دانشگاه علوم پزشکی تبریز در ایران انجام شده است. هر دوی این مطالعات کارایی چنین مداخله‌ای در کاهش بروز PEP را به روشنی نشان داده اند.</p>   |
| خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده                                  |  |
| WhatRequirementsAreMet  |  |
| ملاحظات گروه  |  |
| ملاحظات ناظر  |  |
| HomeAddress   |  |
| WorkPlace   |  |
| جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری                                | بیماران کاندید ERCP در بیمارستان ولایت قزوین   |
| بیان مسأله و بررسی متون   | <p>پانکراتیت حاد بدنبال ERCP (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography) یکی از شایعترین و در عین حال خطرناک ترین عوارضی است که می تواند به دنبال ERCP های تشخیصی یا درمانی رخ داده و در موارد نادر حتی به مرگ بیمار منجر گردد (۱). نرخ بروز این عارضه در مطالعات مختلف انجام شده بسیار متفاوت است و ارقام از ۱٪ تا ۴۰٪ گزارش شده اند (۲). علیرغم این واریانس گسترده، بر اساس مطالعات توصیفی و آینده نگری که نرخ بروز پانکراتیت پس از ERCP را بررسی کرده اند فراوانی عارضه به طور متوسط ۵-۷ درصد برآورد می شود (۲). در یک مطالعه مروری سیستماتیک اخیر که شامل ۱۰۸ کارآزمایی بالینی مشتمل بر ۱۳۲۹۶ بیمار که تحت ERCP تشخیصی یا درمانی قرار گرفته اند بود، فراوانی پانکراتیت حاد پس از ERCP در مجموع ۹.۷٪ و میزان مرگ و میر ناشی از آن در کل نمونه ۰.۷٪ گزارش شد (۳). علاوه بر موربیدیت و مورتالیت قابل توجه، این عارضه بار مالی قابل توجهی را بر سیستم خدمات سلامت وارد می کند. بر اساس یک مطالعه انجام شده در ایالات متحده، هزینه این عارضه سالانه بالغ بر ۱۵۰ میلیون دلار برآورد شده است (۴). پانکراتیت حاد پس از ERCP که از این پس به اختصار PEP (Post-ERCP Pancreatitis) خوانده می شود را می توان به صورت زیر تعریف نمود: رخداد درد شکم پس از انجام ERCP (یا تشدید درد در بیماری که از پیش درد شکم داشته است) با الگوی منطبق بر پانکراتیت (درد تیپیک ناشی از پانکراتیت معمولاً در ناحیه اپیگاستر احساس شده و به پشت تیر می کشد)، در حضور افزایش آمیلاز بیش از سه برابر حداکثر مقدار نرمال، ۲۴ ساعت یا بیشتر پس از ERCP که نیازمند بستری بیمار در بیمارستان یا طولانی شدن مدت بستری گردد (۵). این تعریف عملیاتی از این جهت مهم است که هر درد شکم پس از ERCP را نباید به حساب پانکراتیت گذاشت و به علاوه افزایش گذرای آمیلاز سرم</p> |

پس از ERCP در درصد زیادی از بیماران دیده می شود که بتدریج سطح آن پایین آمده و لزوماً نشان دهنده پانکراتیت حاد نیست (۵). اغلب (۸۰-۸۵٪) موارد PEP خفیف (نیاز به حداکثر سه روز بستری در بیمارستان) هستند (۶). باقی موارد را PEP نسبتاً شدید (نیازمند بستری ۴ تا ۱۰ روزه) و PEP شدید (نیاز به بستری بیش از ده روز) شامل می شوند و همین موارد شدید هستند که اغلب با عوارض دراز مدت و مرگ و میر بیمار همراه اند (۶). مکانیسم های متعددی برای PEP شرح داده شده اند. به طور کلی می توان گفت که یک رخداد اولیه (trigger point) باعث به راه افتادن آبشار التهابی شده و روند وقایع بعدی مشابه پانکراتیت حاد به علل دیگر است (۲). این رخداد اولیه می تواند (۱) انسداد مکانیکی در خروجی ترشحات پانکراس به دستگاه گوارش، ثانویه به تروما، ادم، یا اسپاسم اسفنکتر پانکراس؛ (۲) آسیب حرارتی ناشی از کوتر کردن در حین اسفنکترتومی؛ (۳) افزایش فشار هیدرواستاتیک در مجرای پانکراس ثانویه به تزریق ماده حاجب یا مانومتري بدون اسپیراسیون؛ (۴) تروما به مجرای پانکراس و آسیب ناشی از آن بدون دستکاری مجرا با گایدوایر؛ (۵) عفونت ناشی از وارد کردن ایاتروژنیک فلور نرمال دئودنوم به داخل مجرای پانکراس؛ و یا (۶) آسیب شیمیایی ناشی از ماده حاجب باشد (۲). ریسک فاکتورهای متعددی با افزایش احتمال رخداد پانکراتیت پس از ERCP مرتبط شناخته شده و در مطالعات توصیفی و مداخله ای مختلف به آن ها اشاره شده است. در یک دسته بندی کلی می توان این فاکتورهای خطر را در یکی از سه گروه (۱) فاکتورهای خطر مرتبط با بیمار؛ (۲) فاکتورهای خطر مرتبط با پروسیجر؛ و (۳) فاکتورهای خطر مرتبط با پزشک و مرکز انجام دهنده ERCP. فاکتورهای خطر مرتبط با بیمار شامل سن بالای ۶۰ سال، جنس مؤنث، سابقه قبلی PEP، مجاری غیر دیلاته، سطح بیلی روبین نرمال سرم و اختلال عملکرد اسفنکتر Oddi هستند (۴، ۵، ۷-۱۰). در مورد جنس مؤنث بایستی توجه داشت که اگرچه نرخ بروز PEP در ایشان بالاتر است، اما این مسئله احتمالاً ناشی از فراوانی بیشتر اختلال عملکرد اسفنکتر Oddi در این گروه از بیماران است و ارتباطی با تأثیرات هورمونی استروژن ندارد (۲). در کنار این فاکتورهای خطر، به نظر می رسد که ابتلا به پانکراتیت مزمن و بدخیمی پانکراس در برابر PEP نقش محافظتی داشته باشند. این موضوع به احتمال زیاد بدلیل آتروفی پارانشیم پانکراس و کاهش فعالیت ترشحی اگزوکراین پانکراس در این دسته بیماران است (۱۰، ۱۱). فاکتورهای خطر مرتبط با پروسیجر شامل دشواری در کانولاسیون، تزریق های متعدد ماده حاجب، دستکاری مجرای پانکراس در حین ERCP، اسفنکترتومی پانکراس (شامل اسفنکترتومی پایلای مینور)، نمونه برداری از پانکراس و دیلاتاسیون اسفنکتر بیلاری با بالون هستند (۵، ۷-۱۰، ۱۲-۱۴). نهایتاً فاکتورهای خطر مرتبط با پزشک و مرکز ERCP شامل بی تجربگی اندوسکوپست انجام دهنده ERCP و انجام ERCP در مراکز آموزشی است که پزشکان آموزش گیرنده در پروسیجر مشارکت دارند (۹). برخی مطالعات همچنین نشان داده اند که مراکزی که حجم زیادی از بیماران را دارند (case load بالا)، ERCP با احتمال بیشتری موفقیت آمیز بوده و نرخ عوارض جانبی نیز در آنها پایین تر است که این مسئله احتمالاً ناشی از تجربه بیشتر پزشکانی است که در این مراکز فعالیت می کنند (۱۵). با توجه به آنچه که گفته شد، پیدا کردن راهکارهایی که بتواند در پیشگیری از PEP مؤثر باشد، ضروری به نظر می رسد. پژوهش های فراوانی در طول دو دهه گذشته در این خصوص انجام شده است و راهکارهای ارزیابی شده را می توان در پنج دسته اصلی قرار داد: (۱) پرهیز از انجام ERCP در بیمارانی که برای پانکراتیت پرخطر محسوب می شوند و بکارگیری روش های جایگزین بویژه در مواردی که ERCP صرفاً نقش تشخیصی و نه درمانی دارد. در چنین مواردی راه حل های جایگزین می توان شامل استفاده از MRCP یا EUS باشد (۲)؛ (۲) انجام کانولاسیون با گایدوایر به جای استفاده از ماده حاجب تا به این ترتیب، تزریق ماده حاجب که نشان داده شده است باعث افزایش ریسک PEP می شود، به حداقل برسد (۱۶). (۳) استفاده از تکنیک هایی که دستکاری مجرا را به حداقل رسانده و امکان تروما به آن را کاهش می دهند. از جمله این تکنیک ها می توان به دسترسی early precut اشاره کرد. نشان داده شده است که دسترسی early precut پس از ۱۰-۵ بار تلاش برای کانولاسیون می تواند خطر PEP را در مقایسه با تلاش مداوم برای کانولاسیون که باعث تروماتیزه شدن بیشتر پایلای می شود، کاهش دهد (۱۷، ۱۸). (۴) استنت گذاری پروفیلاکتیک در مجرای پانکراس در بیمارانی که از لحاظ امکان PEP پرخطر تلقی می شوند (۱۹، ۲۰). پنجمین گروه از اقدامات پیشگیرانه که می توانند به صورت بالقوه باعث کاهش بروز PEP شوند، کموپروفیلاکسی یا پیشگیری

دارویی است که با توجه به اینکه به موضوع پژوهش ما ارتباط مستقیم پیدا می کند، با تفصیل بیشتری به آن خواهیم پرداخت. کمپروپیلاکسی برای پیشگیری از PEP به صورت گسترده ای مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. پنج هدف اصلی پیشگیری دارویی عبارت است از: (۱) پیشگیری از فعال شدن تریپسینوژن داخل آسینوس ها که برای این منظور از داروهای مهارکننده پروتئازی مثل گابکسات و نافاموستات مسیلات استفاده می شود (۲۱)؛ (۲) کاهش ترشح اگزوکراین آنزیم های پانکراس که در این زمینه کارآزمایی های بالینی با سوماتواستاتین و اکتروتايد انجام شده اند (۲۲)؛ (۳) کاهش اسپاسم و ریلکس کردن اسفنکتر Oddi که از داروهای این رده می توان به نیتروگلیسرین، نیفدیپین و مهارکننده های فسفودی استراز ۵ اشاره کرد (۲۳-۲۵)؛ (۴) مهار کردن آبشار التهابی که در این زمینه داروهای خانواده NSAID، اینترلوکین-۱۰، کورتیکواستروئیدها، آلپورینول، هپارین و N-استیل سیستئین مورد بررسی قرار گرفته اند (۲۶-۳۰)؛ و نهایتاً (۵) پیشگیری از عفونت با آنتی بیوتیک (۳۱). علیرغم انجام کارآزمایی های بالینی متعدد برای بررسی اثربخشی ترکیبات دارویی متنوع برای کاهش ریسک PEP، اغلب این مطالعات نشان داده اند که پیشگیری دارویی تأثیر چندانی ندارد و شواهد بدست آمده در مورد شمار دیگری از داروها در مطالعات مختلف متناقض بوده است. تنها استثنا در این زمینه خانواده داروهای NSAID هاست که کارآزمایی های بالینی متعدد، مقالات مروری سیستماتیک و متآنالیزها متفقاً تأثیرات مثبت آن را نشان داده اند (۲۶، ۳۲، ۳۳). در بزرگترین مطالعه انجام شده در این زمینه، ۶۰۲ بیمار کاندید ERCP به دو گروه تقسیم شدند (۲۶). گروه مداخله تک دوز شیاف ایندومتاسین ۱۰۰ میلی گرم بلافاصله قبل از ERCP دریافت و گروه کنترل دارونما دریافت کردند. این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور نشان داد که فراوانی PEP در گروه ایندومتاسین ۹.۲٪ و در گروه دارونما ۱۶.۹٪ است که اختلاف معناداری است (۲۶). بعلاوه، ایندومتاسین توانست در گروه مبتلا شده به پانکراتیت، شانس بروز نوع متوسط تا شدید عارضه را نیز به میزان قابل توجهی کاهش دهد (۴.۴٪ در مقابل ۸.۸٪) (۲۶). یک مطالعه متآنالیز اخیر که نتایج ۱۰ کارآزمایی بالینی انجام شده روی داروهای NSAID را مورد بررسی قرار داده است، نشان می دهد که ریسک بروز PEP با پروفیلاکسی NSAID تا ۴۳٪ کاهش می یابد که بسیار قابل ملاحظه است (۳۴). داروهای استفاده شده در این ۱۰ کارآزمایی بالینی شامل ایندومتاسین، دیکلوفناک و مهارکننده COX-۲ والکوکسیب بودند. نکته حائز اهمیت این بود که تجویز پیشگیرانه این داروها نه تنها اثربخش بوده، بلکه عوارض جانبی مهمی نیز به همراه نداشته است (۳۴). مکانیسم اثر NSAID ها در پیشگیری از PEP احتمالاً ناشی از توانایی آنها در مهار مسیرهای التهابی وابسته به سیکلواکسیژناز، لیبواکسیژناز و فسفولیپاز A۲ است (۲). فسفولیپاز A۲ در هیدرولیز فسفولیپیدهای غشای سلولی نقش دارد که روند ابتدایی برای راه اندازی آبشار التهابی و تولید طیف متنوعی از واسطه های التهابی نظیر پروستاگندینها، لوکوترین ها، کینین ها، و فاکتور فعال کننده پلاکتی است (۳۵). به نظر می رسد که تجویز دارو از راه رکتال (شیاف) در مقایسه با تزریق داخل وریدی، داخل عضلانی و حتی داخل دئودنومی بیشترین اثربخشی را داشته باشد و بهترین زمان تجویز دارو پیش یا بلافاصله پس از ERCP است (۲). همین اثربخشی اثبات شده به همراه پروفایل نسبتاً بی خطر NSAID ها به لحاظ عوارض جانبی سبب شده که در بسیاری از مراکز دنیا از این دارو برای پیشگیری از PEP استفاده شود و شیاف ایندومتاسین بیشترین کاربری را در این خصوص داشته است (۲). مطالعات جدیدتر، امکان استفاده از هیدراتاسیون تهاجمی (aggressive hydration) به صورت پروفیلاکتیک را به عنوان راهکاری نوین، دردسترس و کم هزینه مورد بررسی قرار داده اند. در حال حاضر تنها دو مطالعه چاپ شده در این خصوص وجود دارد که یکی از آنها مربوط به مرکزی در دانشگاه ییل در ایالات متحده امریکاست و دیگری در دانشگاه علوم پزشکی تبریز در ایران انجام شده است. هر دوی این مطالعات کارآیی چنین مداخله ای در کاهش بروز PEP را به روشنی نشان داده اند. البته کارآزمایی های بالینی های دیگری نیز در رجیستری Clinicaltrials.gov وابسته به کتابخانه ملی امریکا ثبت شده اند و در حال حاضر (۲۰۱۶) در مرحله بیمارگیری بوده و نتایجی از آنها هنوز انتشار نیافته است. در بخش مرور مطالعات به این مطالعات به تفصیل خواهیم پرداخت. اما چرا ممکن است هیدراتاسیون تهاجمی بتواند ریسک بروز پانکراتیت را پس از ERCP کاهش دهد؟ در ابتدا بایستی توجه داشت که هیدراتاسیون تهاجمی داخل وریدی خط اصلی درمان برای بیمارانی است که دچار پانکراتیت حاد شده اند (۲). براین اساس می توان این فرضیه را مطرح نمود که

هیدراتاسیون بیمار با همان مکانیسمی که در درمان پانکراتیت مؤثر است می تواند در پیشگیری از آن نیز نقش داشته باشد. پژوهش های انجام شده بر روی مدل های حیوانی پانکراتیت نشان داده اند که هایپروپیوژن در سطح عروق کوچک (microvascular) نقش مهمی در سیر و تشدید پانکراتیت داشته و باعث نکروز در محل هایی می شود که خونرسانی ناکافی دارند (۳۶). مطالعات انسانی نیز همین نتایج را تأیید نموده اند. برای نمونه نشان داده شده است که در بیمارانی که به دلیل پانکراتیت حاد بستری می شوند، همتاکریت بالا، و نیز اوره و کراتینین بالا که همگی دلالت بر دریافت ناکافی مایع دارند، پیشگویی کننده رخداد نکروز در بافت پانکراس اند (۳۷). همچنین نشان داده شده است که برطرف کردن هایپروپیوژن می تواند آسیب بافت پانکراس در جریان پانکراتیت را کاهش دهد (۳۸). بر مبنای این شواهد می توان گفت که تجویز پیشگیرانه مایعات کافی برای بیماران، با از بین بردن احتمال هایپروپیوژن می تواند تأثیر قابل توجهی بر احتمال ابتلا به پانکراتیت و در صورت ابتلا، کاهش شدت و وسعت درگیری بافتی داشته باشد. چنانچه اشاره شد، کمپروپیلاکسی با داروهای خانواده NSAID می تواند ریسک بروز PEP را به میزان قابل توجهی کاهش دهد و در این زمینه استفاده از شیاف های ایندومتاسین بیشترین کاربرد را داشته است. از سوی دیگر، مطالعات جدیدی که از سال ۲۰۱۴ نقش هیدراتاسیون تهاجمی در کاهش خطر PEP را مورد بررسی قرار داده اند، همگی نتایج امیدوارکننده ای گزارش نموده اند. بر این اساس در این پژوهش در نظر داریم تا اثربخشی اضافه کردن هیدراتاسیون تهاجمی به کمپروپیلاکسی با شیاف ایندومتاسین را در بیماران کاندید ERCP در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور مورد ارزیابی قرار دهیم. ویژگی مشترک هر دو استراتژی پیشگیرانه، در دسترس بودن، کم هزینه بودن، و کم خطر بودن نسبی آنان است. چنانچه نتایج این مطالعه نشان دهد که ترکیب ایندومتاسین با هیدراتاسیون تهاجمی می تواند احتمال بروز PEP را به طور قابل توجهی کاهش دهد، گامی مهم در جهت کاهش موربیدیت و مورتالیت ناشی از این عارضه خطرناک در بیمارانی که کاندید ERCP هستند برداشته ایم. مروری بر مطالعات چنانچه در قسمت بیان مسئله بدان اشاره شد، بحث استفاده از هیدراتاسیون تهاجمی بعنوان راهکاری برای پیشگیری از PEP بسیار جدید است و نخستین مطالعه آن در سال ۲۰۱۴ چاپ شده است. به علاوه پژوهشی که ما مدنظر داریم که به معنای تلفیق دو روش پیشگیری استفاده از ایندومتاسین به همراه هیدراتاسیون تهاجمی است، تا به حال مشابهی نداشته است. نخستین مطالعه چاپ شده در این زمینه در آمریکا و در دانشگاه ییل توسط Buxbaum و همکاران انجام شده است (۳۹). ایشان در یک کارآزمایی بالینی در سال ۲۰۱۴، بیماران کاندید ERCP را به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم نمودند: گروه مداخله که شامل ۳۹ بیمار بود، ۳ سی رینگر لاکتات به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت در طول ERCP دریافت نموده، پس از آن یک بولوس ۲۰ cc/kg رینگر لاکتات دریافت کرده و در هشت ساعت ابتدایی پس از ERCP نیز دوباره ۳ cc/kg رینگر لاکتات گرفتند (۳۹). در گروه کنترل که شامل ۲۳ بیمار بود، هیدراتاسیون به صورت ثابت با میزان ۱.۵ cc/kg/h در حین و هشت ساعت پس از ERCP انجام شد. پیامدهای بررسی شده در این مطالعه شامل رخداد پانکراتیت پس از ERCP، میزان درد اپیگاستر و همچنین افزایش سطح آمیلاز سرم بود (۳۹). بیماران به لحاظ شواهد volume overload نیز مرتباً ارزیابی شدند. هیچ یک از بیمارانی که تحت هیدراتاسیون تهاجمی قرار گرفته بودند دچار PEP نشدند، در حالی که این عارضه در ۱۷٪ از بیماران گروه کنترل مشاهده شد. هایپرآمیلازمی در بیماران گروه مداخله نیز کمتر از گروه کنترل بود (۲۳٪ در مقابل ۳۹٪) اگر چه تفاوت بین دو گروه معنی دار نبود (۳۹). در حالیکه ۸٪ از بیماران گروه مداخله دچار درد اپیگاستر شدند، فراوانی این پیامد در گروه کنترل بالاتر و ۲۲٪ بود (اختلاف غیر معنی دار). در هیچ یک از بیماران شواهد و علائم بالینی به نفع volume overload مشاهده نشد (۳۹). شایگان نژاد و همکاران (۲۰۱۵) با بهره گیری از پروتوکول درمانی مشابه مطالعه Buxbaum کارآزمایی بزرگتری را طراحی نمودند (۴۰). در این کارآزمایی تصادفی دوسوکور ۱۵۰ بیمار در دو گروه ۷۵ نفره دسته بندی شدند. بیماران بازوی مداخله رینگر لاکتات به صورت ۳ سی رینگر لاکتات به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت در طول ERCP دریافت نموده، پس از آن یک بولوس ۲۰ cc/kg رینگر لاکتات دریافت کرده و در هشت ساعت ابتدایی پس از ERCP نیز دوباره ۳ cc/kg/h رینگر لاکتات گرفتند (۴۰). در گروه کنترل اما رینگر لاکتات به صورت ثابت ۱.۵ cc/kg/h در حین ERCP و هشت ساعت پس از آن داده شد. بیماران ۲، ۸ و ۲۴

ساعت پس از ERCP به لحاظ PEP، درد اپیگاستر، سطح آمیلازهای سرم و نیز شواهد volume overload مورد ارزیابی قرار گرفتند (۴۰). PEP در مجموع ۱۵۰ بیمار در ۲۲ نفر مشاهده شد که ۲۲.۷٪ از ایشان در بازوی کنترل و تنها ۵.۳٪ در بازوی مداخله قرار داشته اند و این تفاوت معنی دار بود. هایپرامیلازمی (آمیلاز سرم بیشتر از ۳۰۰) در ۴۴٪ از بیماران گروه کنترل و ۲۲.۷٪ از بیماران گروه مداخله مشاهده شد و این تفاوت نیز معنادار بود. فراوانی درد اپیگاستر نیز در گروه مداخله به میزان معناداری کمتر از بازوی کنترل مطالعه بود (۵.۳٪ در برابر ۳۷.۳٪) (۴۰). همانطور که دیده می شود، در هر دو کارآزمایی بالینی مایع کریستالوئید انتخابی برای پیشگیری از PEP رینگر لاکتات و نه نرمال سالین بوده است. این موضوع به این دلیل است که پژوهش های قبلی نشان داده اند که رینگر لاکتات برای هیدراتاسیون بیماران مبتلا به پانکراتیت برتری های واضحی نسبت به نرمال سالین دارد. Bechien و همکاران (۲۰۱۰) در یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده به مقایسه رینگر لاکتات و نرمال سالین در درمان پانکراتیت حاد در ۴۰ بیمار پرداختند. پیامدهای بررسی شده در این مطالعه شامل وضعیت سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) و سطح CRP سرم بود (۴۱). این مطالعه نشان داد که علایم SIRS ظرف مدت ۲۴ ساعت در ۸۴٪ از بیمارانی که رینگر لاکتات گرفته بودند از میان رفت، در حالی که این میزان در گروه درمان شده با نرمال سالین صفر درصد بود. به علاوه، هیدراتاسیون با رینگر لاکتات سطح CRP پس از ۲۴ ساعت را به میزان قابل ملاحظه ای بیشتر از نرمال سالین کاهش داد (۵۱.۵ در مقابل ۱۰.۴ میلی گرم بر دسی لیتر) (۴۱). ایشان نتیجه گیری کردند که علت کاهش قابل توجه التهاب با رینگر لاکتات، بالانس بهتر pH در این نوع سرم است (۴۱). اسیدوز متابولیک هایپرکلرمیک به دنبال تزریق مقادیر زیاد سالین پدیده ای شناخته شده است (۴۲). مطالعات حیوانی انجام شده همچنین نشان داده اند که در شرایط اسیدوز خارج سلولی، سایتوکاین های پیش التهابی مختلفی از جمله TNF-α آزاد می شوند که می توانند به تشدید وضعیت التهابی کمک کنند (۴۳). از سوی دیگر خود اسیدوز در پاتوفیزیولوژی پانکراتیت حاد نقش دارد. در شرایط اسیدی، فعال شدن تریپسینوژن که یک مرحله اصلی برای برافراشتن آبشار التهابی در جریان پانکراتیت است بیشتر می شود (۴۴). مجموع این شواهد نشان می دهند که رینگر لاکتات مایع انتخابی برای درمان و نیز پیشگیری از پانکراتیت حاد است. یک کارآزمایی بالینی ثبت شده نیز در این زمینه در حال انجام است اما تا کنون نتایجی از آن منتشر نشده است. در این کارآزمایی که در کره جنوبی در حال انجام است، Choi و همکاران به مقایسه اثربخشی دو رژیم رینگر لاکتات برای پیشگیری از PEP می پردازند (۴۵). در این پژوهش که به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی در چند مرکز در حال انجام است مجموعاً ۵۱۰ بیمار وارد شده و به یکی از دو بازوی مداخله یا کنترل مطالعه وارد می شوند (۴۵). در گروه مداخله بیماران یک بولوس اولیه رینگر لاکتات به میزان ۱۰ cc/kg ظرف مدت یکساعت قبل از شروع ERCP می گیرند. سپس در طول ERCP و هشت ساعت پس از آن سرم با میزان ۳ cc/kg/h به ایشان داده می شود. به علاوه در طول یکساعت پس از ERCP مجدداً یک بولوس رینگر لاکتات به میزان ۱۰ cc/kg به ایشان تزریق می شود (۴۵). در گروه کنترل بیماران در طول ERCP و هشت ساعت پس از آن رینگر لاکتات را با سرعت ۱.۵ cc/kg/h دریافت می کنند. پیامد اصلی مطالعه نرخ PEP است. پیامدهای فرعی نیز شامل هایپرامیلازمی (آمیلاز بالاتر از سه برابر حداکثر نرمال)، شدت پانکراتیت، و نیز volume overload (ادم محیطی یا ریوی) هستند (۴۵).



## منابع

1. Feurer ME, Adler DG. Post-ERCP pancreatitis: review of current preventive strategies. Current opinion in gastroenterology. 2012;28(3):280-6
2. Rustagi T, Jamidar PA. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)-related adverse

- .events: post-ERCP pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2015;25(1):107-21
- Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, et al. Incidence, severity, and .3 mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointestinal endoscopy*. 2015;81(1):143-9. e9
- Kubiliun NM, Elmunzer BJ. Preventing pancreatitis after endoscopic retrograde .4 cholangiopancreatography. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2013;23(4):769-86
- Freeman ML. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: avoidance and .5 management. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2012;22(3):567-86
- Cotton P, Lehman G, Vennes J, Geenen J, Russell R, Meyers W, et al. Endoscopic sphincterotomy .6 complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointestinal endoscopy*. 1991;37(3):383-93
- Freeman ML. Adverse outcomes of ERCP. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;56(6):S273-S82 .7
- Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al. Complications of diagnostic and .8 therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(2):417-23
- Cheng C-L, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, et al. Risk factors for post-ERCP .9 pancreatitis: a prospective multicenter study. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(1):139-47
- Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post- .10 ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2001;54(4):425-34
- Banerjee N, Hilden K, Baron TH, Adler DG. Endoscopic biliary sphincterotomy is not required for .11 transpapillary SEMS placement for biliary obstruction. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(2):591-5
- Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early .12 complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointestinal endoscopy*. 1998;48(1):1-10
- Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde .13 cholangiopancreatography complications. *Clinical endoscopy*. 2012;45(3):305-12
- DiSario JA, Freeman ML, Bjorkman DJ, MacMathuna P, Petersen BT, Jaffe PE, et al. Endoscopic .14 balloon dilation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1291-9
- Kapral C, Duller C, Wewalka F, Kerstan E, Vogel W, Schreiber F. Case volume and outcome of .15 endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a nationwide Austrian benchmarking project. *Endoscopy*. 2008;40(8):625-30
- Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis G. Guide wire-assisted cannulation for the prevention of post- .16 ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2013;45(8):605-18
- Choudhary A, Winn J, Siddique S, Arif M, Arif Z, Hammoud GM, et al. Effect of precut sphincterotomy .17

- on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(14):4093-101
- Cennamo V, Fuccio L, Zagari R, Eusebi L, Ceroni L, Laterza L, et al. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy*. 2010;42(5):381-8 .18
- Singh P, Das A, Isenberg G, Wong RCK, Sivak Jr MV, Agrawal D, et al. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004 10//;60(4):544-50 .19
- Fazel A, Quadri A, Catalano MF, Meyerson SM, Geenen JE. Does a pancreatic duct stent prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003 3//;57(3):291-4 .20
- Yuhara H, Ogawa M, Kawaguchi Y, Igarashi M, Shimosegawa T, Mine T. Pharmacologic prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: protease inhibitors and NSAIDs in a meta-analysis. *Journal of gastroenterology*. 2014;49(3):388-99 .21
- Omata F, Deshpande G, Tokuda Y, Takahashi O, Ohde S, Carr-Locke DL, et al. Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *Journal of gastroenterology*. 2010;45(8):885-95 .22
- Prat F, Amaris J, Ducot B, Bocquentin M, Fritsch J, Choury AD, et al. Nifedipine for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective, double-blind randomized study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;56(2):202-8 .23
- Oh H-C, Cheon YK, Cho YD, Do JH. Use of udenafil is not associated with a reduction in post-ERCP pancreatitis: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011;74(3):556-62 .24
- N?jgaard C, Hornum M, Elkjaer M, Hjalmarsson C, Heyries L, Hauge T, et al. Does glyceryl nitrate prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009;69(6):e31-e7 .25
- Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1414-22 .26
- Bai Y, Gao J, Shi X, Zou D, Li Z. Prophylactic corticosteroids do not prevent post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology*. 2008;8(4-5):504-9 .27
- Zheng M, Chen Y, Bai J, Xin Y, Pan X, Zhao L. Meta-analysis of prophylactic allopurinol use in post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas*. 2008;37(3):247-53 .28
- Li S, Cao G, Chen X, Wu T. Low-dose heparin in the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2012;24(5):477-81 .29

- Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, Beltsis A, Mimidis K, Zavos C. Intravenous N-acetylcysteine .30  
does not prevent post-ERCP pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2005;62(1):105-11
- R?ty S, Sand J, Pulkkinen M, Matikainen M, Nordback I. Post-ERCP pancreatitis: reduction by routine .31  
antibiotics. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2001;5(4):339-45
- Elmunzer BJ, Higgins PD, Saini SD, Scheiman JM, Parker RA, Chak A, et al. Does rectal indomethacin .32  
eliminate the need for prophylactic pancreatic stent placement in patients undergoing high-risk ERCP? Post  
hoc efficacy and cost-benefit analyses using prospective clinical trial data. *The American journal of*  
*gastroenterology*. 2013;108(3):410-5
- Elmunzer BJ, Waljee AK. Can rectal NSAIDs replace prophylactic pancreatic stent placement for the .33  
prevention of post-ERCP pancreatitis? *Gastroenterology*. 2014;146(1):313-5
- Ding X, Chen M, Huang S, Zhang S, Zou X. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prevention of post- .34  
ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;76(6):1152-9
- Zhang K, Zhang D, Jiao X, Dong C. Effect of phospholipase A2 silencing on acute experimental .35  
pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(24):3279-84
- Kusterer K, Enghofer M, Zendler S, Blochle C, Usadel KH. Microcirculatory changes in sodium .36  
taurocholate-induced pancreatitis in rats. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver*  
*Physiology*. 1991 1991-02-01 00:00:00;260(2):G346-G51
- Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated Serum Creatinine as a Marker .37  
of Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 0000 //print;104(1):164-70
- Strate T, Mann O, Kleinhans H, Rusani S, Schneider C, Yekebas E, et al. Microcirculatory function and .38  
tissue damage is improved after therapeutic injection of bovine hemoglobin in severe acute rodent  
pancreatitis. *Pancreas*. 2005;30(3):254-9
- Buxbaum J, Yan A, Yeh K, Lane C, Nguyen N, Laine L. Aggressive hydration with lactated ringer's .39  
solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clinical*  
*Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(2):303-7. e1
- Shaygan-nejad A, Masjedizadeh AR, Ghavidel A, Ghojzadeh M, Khoshbaten M. Aggressive hydration .40  
with Lactated Ringer's solution as the prophylactic intervention for postendoscopic retrograde  
cholangiopancreatography pancreatitis: A randomized controlled double-blind clinical trial. *Journal of*  
*research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2015;20(9):838
- Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's solution reduces .41  
systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and*  
*Hepatology*. 2011;9(8):710-7. e1
- Kellum JA. Saline-induced hyperchloremic metabolic acidosis. *Critical care medicine*. 2002;30(1):259- .42  
.61
- Kellum JA, Song M, Li J. Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory .43



response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2004;286(4):R686-R92

Seyama Y, Otani T, Matsukura A, Makuuchi M. The pH modulator chloroquine blocks trypsinogen .44  
.activation peptide generation in cerulein-induced pancreatitis. Pancreas. 2003;26(1):15-7

Choi JH. A Prospective Trial of Aggressive Hydration Strategy to Reduce Post-ERCP Pancreatitis 2014 .45  
[cited 2016 April, 17]. Available from: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02308891?](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02308891?term=aggressive+hydration+pancreatitis+prevention&rank=1)  
.term=aggressive+hydration+pancreatitis+prevention&rank=1

---